

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20243543

· 综述 ·

造血干细胞移植术后巨细胞病毒肺炎的现状与进展

郑焱华^{1,2}, 任芮林^{3,4}, 李晓帆^{1,3,4}

(1. 福建省血液病研究所, 福建 福州 350000; 2. 中国医科大学附属第一医院血液科, 辽宁 沈阳 110000; 3. 福建医科大学附属协和医院血液科, 福建 福州 350000; 4. 福建医科大学, 福建 福州 350000)

[摘要] 巨细胞病毒(CMV)肺炎是常见的造血干细胞移植并发症之一,也是导致患者死亡的重要原因。因CMV肺炎预后高度不良,需行必要的干预手段以防止CMV再激活进展至CMV肺炎。目前临床上主要依据抢先治疗策略用药,其用药时机取决于早期诊断的时效性,而CMV肺炎的早期诊断在临床上现有可行方法学及手段较为有限,诊断金标准的操作具有一定创伤性和侵入性,且检出时效较差。本综述总结造血干细胞移植术后CMV肺炎的诊断及药物预防治疗的临床现状与进展,探究未来可能的发展方向与趋势。

[关键词] 造血干细胞移植; 巨细胞病毒; 肺炎; 影像组学; 预防治疗

[中图分类号] R563.1

Current status and advances of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation

ZHENG Yan-hua^{1,2}, REN Rui-lin^{3,4}, LI Xiao-fan^{1,3,4} (1. Fujian Hematology Institute, Fuzhou 350000, China; 2. Department of Hematology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China; 3. Department of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350000, China; 4. Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China)

[Abstract] Cytomegalovirus (CMV) pneumonia is one of the common complications of hematopoietic stem cell transplantation, and is also a significant cause leading to patient death. Due to the poor prognosis of CMV pneumonia, intervention measures are necessary to prevent CMV reactivation and progress to CMV pneumonia. At present, clinical medication mainly relies on preemptive treatment strategies, and the timing of medication depends on the timeliness of early diagnosis. However, feasible methodology and measures for the early diagnosis of CMV pneumonia in clinical practice are relatively limited. Meanwhile the diagnostic gold standard operation is invasive, causing trauma to a certain degree, and the detection timeliness is poor. This review summarizes the clinical status and advances in the diagnosis and drug prophylactic treatment of CMV pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation, and explores possible development directions and trends in the future.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; cytomegalovirus; pneumonia; imaging omics; prophylactic treatment

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)手术后发生巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)肺炎是临床上重要且常

见的感染性并发症,也是导致患者死亡的重要原因之一^[1-2]。HSCT术后,CMV感染好发于植活早期及移植后30~100 d内,其感染主要来源于移植物

[收稿日期] 2022-11-01

[基金项目] 福建省自然科学基金项目(2021J01782);福建省卫健委科技计划项目(2021GGA018)

[作者简介] 郑焱华(1999-),男(汉族),福建省龙岩市人,医学生,主要从事血液病学研究。

[通信作者] 李晓帆 E-mail: morningshiplee@sina.com

中 CMV 病毒再激活和移植后通过唾液传播、输血等途径发生的机会性感染,并且可能存在移植物抗宿主病^[3]。CMV 感染往往发病短、发展迅猛,一旦出现重症 CMV 肺炎,病死率 $>65\%$ ^[4]。CMV 肺炎的临床表现通常为发热、咳嗽、气促或呼吸困难、肺功能下降(第一秒用力呼气容积 $<80\%$ 基础值)以及需要氧气支持或原有基础上对氧气需求增加。在国内的相关临床报道^[5]中,43 例移植术后并发 CMV 肺炎患者中有 25 例死亡(病死率 58.1%),由 CMV 肺炎导致的直接病死率为 30.2%,其余 27.9% 受者死于 CMV 肺炎的间接并发症,包括继发其他病原体感染。CMV 肺炎普遍预后不良,提示防止 CMV 再激活向 CMV 肺炎进展的重要性,由于普遍预防策略中长期应用抗病毒药物具有潜在毒性反应以及新药的可及性,目前临床上主要依据抢先治疗策略用药,用药时机取决于早期诊断发现病灶的时机,而 CMV 肺炎的早期诊断手段有限,诊断金标准的操作具有一定创伤性和侵入性,且检出时效较差。本综述尝试总结 HSCT 术后患者并发 CMV 肺炎的诊断及临床药物预防与治疗的现状与进展,探究未来可能的发展方向与趋势。

1 CMV 肺炎的早期诊断

1.1 CMV 肺炎的实验室诊断 目前,在 CMV 肺炎的诊断中,国内外指南仍然将实验室诊断,如病毒分离、培养,组织学镜检,聚合酶链式反应(PCR)检测滴度等作为诊断 CMV 肺炎的主要标准。美国现行的诊断标准为感染协会在 2016 年制定的标准^[6],分为确诊(proven CMV pneumonia)和临床诊断(probable CMV pneumonia)两个级别,在临床表现和影像学特征的基础上,病原学检测成为诊断的核心。确诊标准强调取肺活检病理标本进行病毒学免疫组化、原位杂交检查或者病毒培养,而临床诊断则更强调支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)内 CMV DNA 滴度、病毒分离、培养。但由于肺活检风险较大,病毒培养开展困难且阳性率低、耗时长,活检并不能准确定位到病灶所在部位,且作为一种有创、侵入式的检查,会对已有免疫功能缺陷患者的预后产生更加不良的影响^[7-8],临床可操作性较差,应用有限。

目前国内诊疗规范也认为实验室检测是诊断移植术后 CMV 感染的主要依据,目前临床应用较为广泛的是 CMV IgG、CMV IgM 和 CMV DNA 检测,但

CMV 抗体检测主要提示既往感染史,有利于回顾性诊断,而无助于早期诊断^[9]。在 CMV DNA 的检测中,PCR 法检测 BALF 中 CMV-DNA 具有诊断敏感性高、特异性好的优点^[10]。Lodding 等^[11]的研究表明,取 BALF 进行 CMV DNA 载量测量,能够高效地诊断 CMV 肺炎,在最优临界载量(454.5 IU/mL)下诊断灵敏度与特异度分别达到 91%、77%,受试者工作特征曲线下面积(AUC) = 90%,相比之下,血浆内 CMV DNA 载量在最优临界载量(274 IU/mL)下的诊断灵敏度与特异度分别为 63%、76%。杨瑞红等^[12]研究也显示,BALF 中 CMV 定量 PCR 检测阳性率显著高于外周血 CMV 定量 PCR 检测和 IgM 抗体检测阳性率,但仍有 38.9% 的患者未能明确感染的病原体。少数 CMV 肺炎的患者通过外周血 CMV 定量 PCR 或血清学方法确诊。

然而利用 BALF 测量 CMV DNA 载量技术还需进一步完善^[7],最主要的原因是不同患者、不同操作人员、不同检测设备所获取的 DNA 载量数据具有较大的个体差异性,且无法确保数据同质性。此外,目前 BALF 测量 CMV DNA 载量的临床应用问题在于无法精确排除气道 CMV 脱落(pulmonary CMV shedding)的情况^[6]。Boeckh 等^[13]研究表明有 $>60\%$ 的可疑 CMV 肺炎患者的 BALF 检测到 >500 IU/mL DNA 载量,但在抗病毒治疗患者与未干预患者之间 DNA 载量水平分布存在明显差异,难以单纯使用 500 IU/mL 的阈值进行总体患病与正常间的区分。Piñana 等^[14]亦认为 500 IU/mL 无法作为一个有效判别 CMV 肺炎与气道 CMV 脱落的阈值,该阈值更多由患者特征、取样时肺炎进展情况所决定。因此,目前无法确定一个统一的最优载量临界值进行 CMV 肺炎阳性的判断^[4]。目前,临床上仍缺乏较为理想的适用于实验室之间的同质化诊断方法。

1.2 CMV 肺炎的影像学诊断 影像学检查因其便捷、快速简单、无创等优点,可能是解决目前 CMV 肺炎早期诊断低效能的潜在手段。CMV 肺炎在影像学最推荐的检查手段为 CT 平扫^[15]。高分辨率 CT(HRCT)分辨力高于常规 CT 及平片,可发现肺内早期病变,提示病理表现^[16]。但目前能够发现的 CMV 肺炎影像特征依然有限^[17]。多篇研究认为 CMV 肺炎的影像特征主要表现为肺间质和肺泡浸润性改变^[18],并伴有小叶间隔增厚和胸腔积液;常见为小结节影、树芽征和晕征^[19]。李肃等^[20]对 34 例 allo-HSCT 后并发 CMV 肺炎患者进行回

顾性研究,结果显示弥漫分布的磨玻璃影(ground-glass opacities, GGO)和多发小叶中心磨玻璃结节影等间质性改变是该医疗中心 CMV 肺炎患者的重要特征,近半数患者在未出现 CMV 肺炎典型临床症状(甚至无症状)时已出现早期影像学改变,且 CT 检查较 BALF 检验更快速,因此,在移植后 CMV 再激活的早期,胸部 CT 有助于筛查 CMV 肺炎。

虽然目前认为 CMV 肺炎具有较典型的影像特征,但仍存在与其他肺炎特征相仿而较难鉴别的临床问题。目前有多篇文献^[18,21]报告,采用影像学辨别 CMV 肺炎与其他病原体感染肺炎,发现耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)、新型冠状病毒肺炎或免疫肺损伤等在影像学上与 CMV 肺炎表现相似,均可出现小结节、GGO、小叶间隔增厚和实变等。这些共同特征之间的区别则主要表现为 GGO 空间分布和混合特征的不同。Vogel 等^[22]对比 31 例 CMV 肺炎和 27 例 PCP 的早期 CT,结果显示 GGO 在空间上略显不同,在 PCP 中,GGO 常见于广泛性分布,通常呈“图样”、弥漫性或局灶性,顶端分布和嵌合模式的存在更能提示 PCP,即 GGO 常在肺顶切面形成马赛克征;而 CMV 肺炎中,GGO 呈与实变病灶相关的不均匀分布,其小叶中心结节影像和实变更能提示 CMV 肺炎,实变主要是基底实变。Pitoyo 等^[23]的小样本病例报道中,新型冠状病毒肺炎与 CMV 肺炎的鉴别要点则可能主要是 CMV 肺炎会出现小叶中心结节影像和胸腔积液等表现。但 Harris 等^[17]研究指出,由于 CMV 肺炎病情(常并发混合感染)和发展状况不同,CT 结果往往具有较大的不确定性,而且少数 CMV 肺炎患者也会表现为斑片实变影等不典型影像学改变。因此,目前在影像学上进行 CMV 肺炎诊断仍存在一定的挑战和难度。

2 CMV 肺炎的药物预防治疗现状及进展

由于目前 CMV 肺炎临床诊断的低效能及低时效性不能满足临床需要,目前临床指南中普遍采用普遍预防(universal prophylaxis)或抢先治疗(pre-emptive therapy)策略来预防移植受者 CMV 肺炎的发生。前者是在移植后一个特定时期(通常是 3 个月内)对所有 CMV 感染高危患者进行抗病毒预防;后者则是在实验室检查[血清或全血实时荧光定量 PCR(qPCR)]结果阳性或临床迹象表明存在早期 CMV 复制的情况下抢先实施抗病毒治疗,其目的是

防止 CMV 病毒血症向侵袭性 CMV 病进展^[2],然而,普遍预防策略抗病毒周期长,长期接触抗病毒药物具有发生骨髓抑制、迟发性 CMV 病等不良反应的潜在危险,费用昂贵且存在药物可及性问题^[24]。抢先治疗策略虽然相对避免了与抗病毒药物的长期接触,但其在病毒活动早期才用药可能导致临床预后不良^[25]。

目前临床常用的一线药物包括更昔洛韦(ganciclovir, GCV)、缙更昔洛韦(valganciclovir, VCV)、膦甲酸(foscarnet, FOS)和西多福韦(cidofovir, CDV)及来特莫韦(letermovir, LMV)。由于预防治疗代价昂贵及药物可及性差的原因,大多数移植中心采取抢先治疗策略以减少抗病毒药物毒性反应。在一线治疗中,通常首先考虑 GCV 静脉给药,而病毒载量更低的患者,可替代为口服 VCV。对 GCV 不耐受的患者考虑使用 FOS 和 CDV^[26],在补救性治疗中,Yin 等^[27]报道,CDV 治疗患者与传统用药缓解率(75.8% VS 70.5%)接近,但缓解时间(6 d VS 9 d)更短。而作为药物毒性更低的 LMV,其在三期试验中已取得了良好的治疗效果。在预防性治疗中,Freyer 等^[28]报道了在术后使用环磷酰胺进行预防移植抗宿主病(graft versus host disease, GvHD)的患者中,LMV 相较大剂量伐昔洛韦(valacyclovir)降低了 CMV 感染的发生(5% VS 53%),并有效缩短了感染患者的缓解时间和病死率。Su 等^[29]在长达一年的回顾性研究中,在接受去 T 细胞造血干细胞移植的 CMV 血清阳性受者中,术后使用 LMV 降低了 79% 的病死率,且达到了和 CMV 血清阴性受者相同的获益。在真实世界的普遍预防治疗研究中,LMV 受者相比非 LMV 受者取得了更高的生存率(86.1% VS 66.8%, $P = 0.035$)及更长的 CMV 再激活时间(129.5 d VS 42 d)^[30]。然而,目前尚未见大规模的 LMV 在抢先治疗中的应用报道。

但是,随抗病毒药物的使用时间延长,将不可避免地导致 CMV 耐药性常见化^[31]。Muller 等^[32]研究中,16 例对 LMV 无反应患者分离的 CMV 基因测序结果显示,pUL51 和 pUL56 的突变可能带来潜在的病毒耐药,因 LMV 可能需要结合到 UL56-L257I 和 UL51-A95V 的空间位点上而发挥作用。Jung 等^[33]研究表明,UL97 和 UL54 的突变与 GCV 的耐药有关,甚至 UL54 的多样性突变导致了 CDV、FOS 的耐药性产生;而对于 VCV 的耐药突变,报道^[34]称指南推荐剂量下,VCV 预计仅在 21%

的接受者中达到治疗靶点。虽然更多研究^[35]表明, 更换 GCV 有可能是应对 VCV 耐药的有效方法, 但这些结果仍提示需要进一步考量不同药物浓度下的抗病毒效能以及探索新靶点药物。

在耐药性 CMV 肺炎复发的治疗中, 马里巴韦 (maribavir, MBV) 作为潜在的有效药物正在步入临床的视野^[36]。MBV 作为靶向作用于 UL97 蛋白激酶的抗 CMV 药物, 可以带来耐药性 CMV 肺炎治疗的突破。在针对复发性 CMV 感染的三期临床试验中^[37], 对比 MBV (400 mg, bid) 与传统抗 CMV 疗法, 在病毒清除与症状控制方面: 相较传统疗法, MBV 展现出了明显优势 (8 周病毒清除: 55.7% VS 23.9%; 12 周病毒清除与症状控制: 18.7% VS 10.3%; 更轻微的不良反应: 91.4% VS 97.4%)。新的药物运载方式亦可能克服传统抗 CMV 疗法的低效能、耐药等问题, Qin 等^[38]设计了一种基于纳米材料包被的 GCV 和 FOS 的复合体, 并采用人工干细胞技术进行输送, 在 CMV 诱导的肺炎模型中显示出显著的炎症抑制性, 有效抑制病毒复制和减轻病毒感染相关炎症, 有效发挥 GCV 和 FOS 的协同作用, 但在这方面未见更多的临床实践报道。

3 讨论与展望

CMV 肺炎的管理是 HSCT 术后备受关注的临床问题。CMV 感染与再激活与多种临床因素有关, 包括移植前处理、移植后免疫状态及移植后用药等。在植入期及植活早期, 患者免疫重建主要以中性粒细胞为主, T 淋巴细胞重建速度缓慢, 且由于部分患者在移植前采取了抗胸腺球蛋白、放射治疗或 T 细胞剔除等处理, 在植入期、植活早期甚至晚期 T 细胞免疫仍存在缺陷^[39], 而正常人体对于 CMV 的免疫主要依赖于 CD8⁺ T 细胞的特异性细胞免疫。此外, CMV 感染在免疫正常人群中常表现为无症状隐性感染。有报道称在中国人群中, CMV 血清学阳性可达 80%~90%, 且呈抑制状态^[40]。在供体-受体配型中, 往往存在 CMV 血清学阳性与阴性交叉输送的情况。因此, 移植后淋巴细胞免疫缺陷而导致的 CMV 再激活过程的监测是临床上开展 CMV 肺炎预防治疗时重点关注的问题, 尤其是当 CMV 病往往需要与 EBV 感染、移植抗宿主病 (graft versus host disease, GvHD) 甚至新型冠状病毒肺炎相鉴别时, 高效的诊断和精准的用药才能减轻多重用药的不良反应, 提高患者收益和生存率。

CMV 病毒耐药仍是现在和未来临床面临的挑战之一。虽然新靶点药物的出现带来了新的治疗选择, 但是耐药突变仍然在选择压力下不断出现。有研究^[36]提示更大浓度的抗病毒剂量有利于患者缓解, 但 Royston 等^[41]在随访队列中对 LMV 血药浓度的监测表明血药浓度的高低与患者 CMV 病的发生率不相关, 但是高血药浓度与 2 级以上的 GvHD 的发生有关 (479 $\mu\text{g}/\text{mL}$ VS 248 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $P = 0.001$), 包括胃肠道 GvHD 的发生 (499 $\mu\text{g}/\text{mL}$ VS 263 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $P = 0.004$)。提示在进行抗病毒药物剂量选择时, 仍需要权衡高浓度抗病毒药物的不良反应与血液恶性肿瘤患者移植术后复杂而脆弱的内稳态间的平衡, 目前尚未有更多调整抗病毒药物剂量对抗 CMV 耐药的相关临床研究。而在新抗病毒靶点方面, 新靶点药物 (如 filociclovir^[42]、brincidofovir^[43]) 更多停滞在临床试验阶段或未达到临床预期效果而中止试验。目前 CMV 耐药突变更多集中在 pUL51、pUL54、pUL97 上, 提示精确的突变测序或者体外试验方法预测有助于临床用药策略的选择。

抢先治疗策略的选择对 CMV 再激活、CMV 肺炎的早期预测和诊断提出了较高的要求, 目前 CMV 再激活监测手段主要依赖血清 CMV-DNA 的常规监测和临床表现进展^[26]。然而这些检验手段因普遍的 CMV 隐性感染而呈定性检验结果阳性, 且定量检验上尚未有明确的统一判别标准, 加之临床上不同移植中心间 BALF 及支气管镜下活检开展程度有较大差异, 因而仅依靠血清或 BALF CMV-DNA 滴度监测无法及时判断 CMV 再激活向 CMV 肺炎进展的关键节点, 难以开展精确的抢先治疗。临床上更多依赖于滞后的病原学培养等方法做排除性诊断或回顾性诊断, 因而, 有必要进一步挖掘临床数据以确定有价值的诊断 CMV 肺炎的临床标志物。

实验室检验联合临床数据建模可能可以对 CMV 再激活或 CMV 肺炎做出可置信度较高的预测推断。Eisenberg 等^[44]基于患者移植前基础健康指标及移植后实验室检验数据, 采用梯度提升算法联合建模, 在 21 d 的窗口期内预测 CMV 再激活的 AUC 为 0.62。Duke 等^[45]的研究证实依靠基础健康数据及实验室数据预测移植后 8、24 及 48 周内 CMV 激活及预后 AUC 为 0.75, 但在纳入多周数的病毒载量后, 预测结果 AUC 达 0.968。Shen 等^[46]研究纳入北京人民医院 289 例患者, 使用患者年龄、

性别、植入物 CD34⁺ 细胞数、植入前糖皮质激素累积量等指标建立 logistic 回归模型预测移植后 100 d 内 CMV 感染的复发,其灵敏度、特异度、AUC 及总体准确率分别达到 0.531、0.742、0.654 和 0.641。这些研究结果提示依靠早期临床数据及选择适当的模型有可能建立一个具有诊断意义(AUC>0.5)的临床预测模型,考虑到中心规模、纳入因素及验证等差异,此类模型仍需进一步优化与改良,以更好地匹配临床的需要,更具有临床可用性。

肺炎影像组学联合临床数据可能是未来进行 CMV 肺炎早期高精度诊断的有效方法。影像组学通过计算机特征处理、建模及辅助影像科医生诊断来提高临床诊断准确率。近年来影像组学结合深度学习技术(deep learning, DL)突破了机器学习的低平滑度问题而被广泛应用于包括数字病理学和胸部、脑部、心血管和腹部成像^[47]等各种医学影像学诊断,其在疾病分类和诊断方面的诊断性能和可靠性可与医疗专业人员相当(灵敏度 87. % VS 86.4%; 特异度 92.5% VS 90.5%)^[48]。在肺炎影像组方面,DL 集中应用于新型冠状病毒肺炎与社区获得性肺炎鉴别诊断,肺部结节和肺部肿瘤 X-ray 片/CT 的诊断、识别上。目前已有报道成熟可靠的卷积神经网络模型(convolutional neural networks, CNNs)可在短时间内检测、定位和量化新型冠状病毒肺炎的感染情况,并已在临床中辅助临床医生准确评估新型冠状病毒肺炎患者的肺部感染情况^[49]。Shelke 等^[50]利用 CNN 模型对正常肺、肺结核、普通肺炎、新型冠状病毒肺炎的 X-ray 片进行四分类探索,报道测试准确率达 95.9%。Hongmei 团队组建了国内多中心数据库,从 CT 影像中提取了约 30 000 张新型冠状病毒肺炎病灶图,建立的 CNN 模型灵敏度和特异度均超越 75%,在临床科室应用后使得影像科医生的诊断灵敏度和特异度分别增加 16.5%、11.6%^[51]。相比于目前患者数据量较大的新型冠状病毒肺炎、肺结核等病种,目前尚未见 DL 在 CMV 肺炎等肺部机会性感染的影像组学方面应用探索的报道。

综上所述,未来联合多组学数据、影像学、临床数据的基础上进行建模,对 CMV 再激活或 CMV 肺炎患者的预测和早期诊断可能具有一定的意义。在高精度和高可信度预测的基础上完善临床现有诊断标准,可为临床用药时机提供参考,使移植术后患者获益。而在药物预防治疗方面,还期待于出现更加便捷有效的方法进行耐药性突变检测,推动新药

临床试验发展,以及制定更有效的 CMV 肺炎治疗策略。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(1): 31-39.
- [2] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2433-2444.
- [3] Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients [J]. Clinics (Sao Paulo), 2015, 70(7): 515-523.
- [4] 张实, 刘刚, 王美菊, 等. 拟诊卡氏孢子虫和(或)巨细胞病毒性肺炎患者病原微生物学筛查及治疗策略[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1976-1980.
Zhang S, Liu G, Wang MJ, et al. Microbial screening and therapeutic strategies for tentative diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and/or cytomegalovirus pneumonia [J]. Journal of Third Military Medical University, 2015, 37(19): 1976-1980.
- [5] 巨春蓉, 练巧燕, 蔡宇航, 等. 胸腔脏器移植受者巨细胞病毒感染情况及预后分析[J]. 中华移植杂志(电子版), 2021, 15(4): 193-198.
Ju CR, Lian QY, Cai YH, et al. Investigation of cytomegalovirus infection and disease in thoracic organ transplant recipients[J]. Chinese Journal of Transplantation (Electronic Edition), 2021, 15(4): 193-198.
- [6] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(1): 87-91.
- [7] Iglesias L, Perera MM, Torres-Minana L, et al. CMV viral load in bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(6): 895-897.
- [8] 顾京久, 赵亚昆, 常万兴, 等. 肾移植术后巨细胞病毒感染的临床诊疗与预防[J]. 现代医学, 2021, 49(8): 985-989.
Gu JJ, Zhao YK, Chang WX, et al. Clinical diagnosis, treatment and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation[J]. Modern Medical Journal, 2021, 49(8): 985-989.
- [9] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(2): 142-148.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for cytomegalovirus

- infection on recipients with organ transplantation in China (2019 edition)[J]. *Organ Transplantation*, 2019, 10(2): 142 - 148.
- [10] Kitchin OP, Masekela R, Becker P, et al. Outcome of human immunodeficiency virus-exposed and -infected children admitted to a pediatric intensive care unit for respiratory failure[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(5): 516 - 519.
- [11] Lodding IP, Schultz HH, Jensen JU, et al. Cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage to diagnose lung transplant associated CMV pneumonia[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2): 326 - 332.
- [12] 杨瑞红, 卢冰冰, 曹照龙, 等. 纤维支气管镜及支气管肺泡灌洗检查对免疫功能低下合并肺炎病原学诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(1): 33 - 36.
Yang RH, Lu BB, Cao ZL, et al. Value of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in etiologic diagnosis of immunocompromised patients with pneumonia[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2008, 18(1): 33 - 36.
- [13] Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(10): 1514 - 1522.
- [14] Piñana JL, Giménez E, Gómez MD, et al. Pulmonary cytomegalovirus (CMV) DNA shedding in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: Implications for the diagnosis of CMV pneumonia[J]. *J Infect*, 2019, 78(5): 393 - 401.
- [15] 张文涛, 李存瑞, 周萍, 等. 免疫缺陷患者感染巨细胞病毒性肺炎的 CT 影像特点分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(14): 2142 - 2145.
Zhang WT, Li CR, Zhou P, et al. CT imaging features of patients with immune deficiency complicated by cytomegalovirus pneumonia[J]. *Hebei Medical Journal*, 2019, 41(14): 2142 - 2145.
- [16] Du CJ, Liu JY, Chen H, et al. Differences and similarities of high-resolution computed tomography features between *Pneumocystis* pneumonia and cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 149.
- [17] Harris B, Geyer AI. Diagnostic evaluation of pulmonary abnormalities in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(2): 317 - 331.
- [18] Cozzi D, Bucci E, Bindi A, et al. Role of chest imaging in viral lung diseases[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(12): 6434.
- [19] Kunihiro Y, Tanaka N, Matsumoto T, et al. The usefulness of a diagnostic method combining high-resolution CT findings and serum markers for cytomegalovirus pneumonia and *Pneumocystis* pneumonia in non-AIDS patients[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(7): 806 - 813.
- [20] 李肃, 沈再红, 万理萍, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎 34 例临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(10): 843 - 847.
Li S, Shen ZH, Wan LP, et al. Clinical study of 34 patients with cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2020, 41(10): 843 - 847.
- [21] Omeri AK, Okada F, Takata S, et al. Comparison of high-resolution computed tomography findings between *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and *Cytomegalovirus* pneumonia[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(12): 3251 - 3259.
- [22] Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T, et al. Differences and similarities of cytomegalovirus and *Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease[J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(955): 516 - 523.
- [23] Pitoyo CW, Wijaya IPEK, Wulani V, et al. Misleading diagnosis of radiological imaging of COVID-19 pneumonia during pandemic era: risk on the existence of CMV infection[J]. *Acta Med Indones*, 2020, 52(4): 375 - 382.
- [24] Styczyński J. Prophylaxis vs preemptive therapy in prevention of CMV infection: new insight on prophylactic strategy after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Acta Haematol Pol*, 2020, 51(1): 17 - 23.
- [25] Singh N, Winston DJ, Razonable RR, et al. Effect of preemptive therapy vs antiviral prophylaxis on cytomegalovirus disease in seronegative liver transplant recipients with seropositive donors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1378 - 1387.
- [26] Wingard JR. Prevention of infections in hematopoietic cell transplant recipients[EB/OL]. (2022-01-24)[2022-10-28]. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients#!>.
- [27] Yin Z, Sun J, Yang Y, et al. Cidofovir, a choice for salvage treatment of cytomegalovirus infection in patients with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(2): e13776.
- [28] Freyer CW, Carulli A, Gier S, et al. Letermovir vs high-dose valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis following haploidentical or mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation receiving post-transplant cyclophosphamide[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(8): 1925 - 1933.
- [29] Su YQ, Stern A, Karantoni E, et al. Impact of letermovir primary cytomegalovirus prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(5): 795 - 804.
- [30] Yoshimura H, Satake A, Ishii Y, et al. Real-world efficacy of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center retrospective analysis[J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(9): 1317 - 1323.
- [31] Su N, Liu ZH, Sun P, et al. Donor-derived cytomegalovirus-cytotoxic T lymphocytes and leflunomide successfully control refractory cytomegalovirus infections and disease of multiple sites after allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation: a

- case report[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 948210.
- [32] Muller C, Tilloy V, Frobert E, et al. First clinical description of letermovir resistance mutation in cytomegalovirus UL51 gene and potential impact on the terminase complex structure [J]. *Antiviral Res*, 2022, 204: 105361.
- [33] Jung JY, Nho D, Cho SY, et al. Intra-host diversity of drug-resistant cytomegalovirus: a case report of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(10): 1415 – 1418.
- [34] Wong DD, van Zuylen WJ, Novos T, et al. Detection of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in a prospective cohort of kidney transplant recipients receiving subtherapeutic valganciclovir prophylaxis [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (3): e0268421.
- [35] Johnsrud JJ, Nguyen IT, Domingo W, et al. The changing impact of cytomegalovirus among hematopoietic cell transplant recipients during the past decade: a single institutional cohort study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(3): e13825.
- [36] Halpern-Cohen V, Blumberg EA. New perspectives on antimicrobial agents: maribavir[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(9): e0240521.
- [37] Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(4): 690 – 701.
- [38] Qin AP, Chen S, Li SP, et al. Artificial stem cells mediated inflammation-tropic delivery of antiviral drugs for pneumonia treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 335.
- [39] van den Brink MRM, Dudakov JA. Strategies for immune reconstitution following allogeneic hematopoietic cell transplantation [EB/OL]. (2022 - 04 - 04)[2022 - 10 - 28]. <https://www.uptodate.com/contents/strategies-for-immune-reconstitution-following-allogeneic-hematopoietic-cell-transplantation#!>.
- [40] Wang SW, Wang TZ, Zhang WQ, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e6007.
- [41] Royston L, Masouridi-Levrat S, Gotta V, et al. Therapeutic drug monitoring of orally administered letermovir prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(8): e0065722.
- [42] Hussein ITM, Brooks J, Bowlin TL. The discovery and development of filociclovir for the prevention and treatment of human cytomegalovirus-related disease[J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104710.
- [43] Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): 369 – 381.
- [44] Eisenberg L, XplOit consortium, Brossette C, et al. Time-dependent prediction of mortality and cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation using machine learning[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(10): 1309 – 1323.
- [45] Duke ER, Williamson BD, Borate B, et al. CMV viral load kinetics as surrogate endpoints after allogeneic transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): 133960.
- [46] Shen MZ, Hong SD, Wang J, et al. A predicted model for refractory/recurrent cytomegalovirus infection in acute leukemia patients after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 862526.
- [47] Zhou SK, Greenspan H, Davatzikos C, et al. A review of deep learning in medical imaging: imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises[J]. *Proc IEEE*, 2021, 109(5): 820 – 838.
- [48] Liu XX, Faes L, Kale AU, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Digit Health*, 2019, 1(6): e271 – e297.
- [49] Zhang HT, Zhang JS, Zhang HH, et al. Automated detection and quantification of COVID-19 pneumonia: CT imaging analysis by a deep learning-based software[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2525 – 2532.
- [50] Shelke A, Inamdar M, Shah V, et al. Chest X-ray classification using deep learning for automated COVID-19 screening [J]. *SN Comput Sci*, 2021, 2(4): 300.
- [51] Wang HM, Wang L, Lee EH, et al. Decoding COVID-19 pneumonia: comparison of deep learning and radiomics CT image signatures[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (5): 1478 – 1486.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:郑焱华,任芮林,李晓帆.造血干细胞移植术后巨细胞病毒肺炎的现状与进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(1): 126 – 132. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243543.

Cite this article as: ZHENG Yan-hua, REN Rui-lin, LI Xiao-fan. Current status and advances of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(1): 126 – 132. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243543.